AUS DER „NEUEN HEILANSTALT“ FÜR LUNGENKRANKE ZU SCHÖMBERG, O.-A. NEUENBÜRG, WÜRTTEMBERG (LEITER: DR. G. SCHRÖDER).

ÜBER DIE BEDEUTUNG DER INTRAZELLULÄREN LAGE DER TUBERKELBAZILLEN IM AUSWURF

EINE MIKROSKOPISCH-KLINISCHE UNTERSUCHUNG

MIT 2 FARBIGEN LITH. TAFELN

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE

IN DER

MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

DER

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER UNIVERSITÄT LEIPZIG

VORGELEGT VON

MAX COHN

AUS BERLIN

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

WÜRZBURG

VERLAG VON CURT KABITZSCH

KGL. UNIV.-VERLAGSBUCHHÄNDLER

1914

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität zu Leipzig.

9. März 1914.

Referent: Herr Prof. Dr. von Strümpell.

Aus der „Neuen Heilanstalt“ für Lungenkranke zu Schömberg, O.-A. Neuenbürg, Württemberg. (Leiter: Dr. G. Schröder.)

Über die Bedeutung der intrazellulären Lage der Tuberkelbazillen im Auswurf, eine mikroskopisch-klinische Untersuchung.

Von

Max Cohn, Berlin.

Mit 2 farbigen lith. Tafeln.

Einleitung.

Die Untersuchung des Auswurfs der Tuberkulösen berücksichtigt gewöhnlich nur zwei Punkte: das Vorhandensein und die Anzahl der Tuberkelbazillen. Das Vorhandensein stützt die Diagnose überhaupt; die Beobachtung der Bazillenmenge während der Krankheit soll einiges Licht auf den Fortschritt, Stillstand oder Rückgang des tuberkulösen Prozesses werfen, daneben wohl auch in gewissem Masse prognostischen Anhalt liefern. In der Beziehung leistet der Nachweis elastischer Fasern im Auswurf mehr.

Mit diesen Hilfsmitteln der Prognosenstellung ist jedoch im ganzen nicht viel anzufangen. Deshalb suchte man nach Gesichtspunkten, die eine zuverlässigere Voraussage ermöglichten, zumal die physikalischen Methoden der Lungenuntersuchung in dieser Hinsicht nicht selten im Stich lassen.

Mittlerweile baute Wright die Lehre Metschnikoffs von der Phagozytose aus und suchte sie durch Hinzufügung eines Immunitätsprinzips — d. i. die Theorie von den Opsoninen — zu ergänzen.

Auch im Auswurf wird zuweilen eine Phagozytose der Tuberkelbazillen seitens der Eiterkörperchen angetroffen. — Man trat deshalb von verschiedenen Seiten dem Gedanken näher, ob aus der intra-

zellulären Lage der Schwindsuchtserreger einige Schlüsse für die Prognose, etwa im Sinne einer immunisatorischen Festigung des Organismus, sich ableiten liessen.

In Anbetracht der Wichtigkeit dieses Gedankens folgte ich einer Anregung des Leiters der „Neuen Heilanstalt" und machte, unter Ausnutzung des hiesigen Materials der verschiedensten Stadien, die intrazelluläre Lage der Tuberkelbazillen im Auswurf zum Gegenstand einer mikroskopischen und einer mikroskopisch-klinischen Untersuchung.

Diese kam im Jahre 1911 zum Abschluss; bis dahin reichen auch die Literaturangaben.

Herrn Dr. G. Schröder, dem Leiter der Anstalt, fühle ich mich für das Interesse und die Förderung, die er der Arbeit angedeihen liess, zu grossem Dank verpflichtet.

Bemerkung zu den Abbildungen.

Die Abbildungen habe ich mit den einfachsten Hilfsmitteln angefertigt. Sind die Bilder auch nicht immer imstande, die feinen Schattierungen, auf die es hier so häufig ankommt, mit der genügenden Deutlichkeit wiederzugeben, so werden sie — hoffe ich — doch das nähere Verständnis mancher Textstellen unterstützen.

I. Die intrazelluläre Lage der Tuberkelbazillen im mikroskopischen Bilde des Auswurfs.

1. Die allgemeine Technik.

Löwenstein[1]) färbt den aus möglichst frischem Auswurf angefertigten Ausstrich eine Stunde bei 40° mit Ziehlscher Fuchsinlösung, nachher mit Methylenblau oder Azur.

Allen[2]) macht die Ausstriche 1—2 Stunden nach dem Auswerfen und behandelt sie nach Gabbet. Er hebt hervor, dass das Phagozytose-Bild bei demselben Patienten zu verschiedenen Zeiten wechseln kann, und hat aus diesem Grunde nur Fälle mit mehreren Beobachtungen aufgezählt.

---

[1]) E. Löwenstein, Über die intrazelluläre Lagerung der Tuberkelbazillen im Sputum und ihre prognostische Bedeutung. Deutsche med. Wochenschr. 1907. 43.

[2]) A. H. Allen, Phagocytosis etc., in sputum as a measure of resistance in Tuberculosis. National Assoc. for the Study and Prevention of Tuberculosis 3. annual meeting. Washington, 6.—8. Mai 1907.

Kohls[3]) arbeitet gleichfalls mit Karbolfuchsin, Schwefelsäure und Methylenblau; auch er erwähnt die Unbeständigkeit der intrazellulären Lagerung bei demselben Patienten.

Pfeiffer und Adler[4]) haben zur Entfärbung Salzsäure-Alkohol verwandt, im übrigen sind sie wie die vorigen verfahren.

Es scheint, dass Turban und Baer[5]) für die Sputumpräparate sich derselben Methode bedient haben wie für ihre opsonischen Bestimmungen: heisses Karbolfuchsin 5 Minuten, schwefelsaurer Methylalkohol, Borax-Methylenblau.

Mit Recht halten Eisen und Hatzfeld[6]) Methylenblau zur Färbung der weissen Blutkörperchen nicht für den geeignetsten Stoff; besonders die Kerne kämen bei dieser Färbeweise nicht immer mit genügender Schärfe heraus. Sie haben deshalb für ihre Untersuchungen, die sich nur auf die Darstellung der weissen Blutkörperchen, ohne Berücksichtigung des Bakterienbefundes, beziehen, die Färbung nach Jenner gewählt.

Von diesem Verfahren bis zu dem von Assmann eingeschlagenen, um eine schöne Kontrastfärbung von Eiterkörperchen und Tuberkelbazillen zu erzielen, ist nur ein kleiner Schritt. Assmann[7]) färbt nämlich mit Ziehlscher Lösung vor und mit Jennerscher Lösung nach.

Die Assmannsche Methode habe ich auch bei meinen eigenen Untersuchungen angewandt.

Die spezielle Technik s. im II. Abschnitt.

2. Die Kennzeichen der intrazellulären Lage der Tuberkelbazillen.

Die aufgezählten Methoden sollen imstande sein, die intrazelluläre Lagerung der Tuberkelstäbchen mit Deutlichkeit darzustellen. — Welches sind nun die Merkmale, die uns einen wirklich im Leuko-

3) K. Kohls, Über intrazelluläre Lagerung der Tuberkelbazillen im Sputum. Inaug.-Diss. Leipzig 1908.

4) Th. Pfeiffer und M. Adler, Über die Bedeutung intrazellulärer Lagerung von Tuberkelbazillen im Sputum. Zeitschr. für Tuberkulose. 1908. Bd. XII. Heft 2.

5) K. Turban und G. Baer, Opsonischer Index und Tuberkulose. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose von Brauer. 1908. Bd. X.

6) P. Eisen und E. Hatzfeld, Ist die zytodiagnostische Untersuchung des Sputums als Mittel zur Frühdiagnose der Lungentuberkulose verwendbar? Beitr. zur Klinik der Tuberkulose von Brauer. 1908. Bd. XI.

7) G. Assmann, Über eine neue Kontrastfärbung zur Darstellung intrazellulärer Tuberkelbazillen im Auswurf. Münch. med. Wochenschr. 1909. 13.

zyten gelagerten Bazillus von einem nur aufgelagerten mit Sicherheit unterscheiden lassen?

Löwenstein[8]) hat meistens einen unscharfen, nicht gefärbten Hof um die intrazellulären Bazillen gesehen.

Ich meinesteils habe einen solchen Hof nur selten zu Gesicht bekommen, obwohl ich hierauf stets geachtet und die wenigen Fälle, in denen sich ein Hof zeigte, ausdrücklich notiert habe.

Eine Erklärung für dieses Missverhältnis der Beobachtungen vermag ich um so weniger zu geben, als die Verschiedenheit der Technik hier nicht verantwortlich gemacht werden kann. Denn Assmann, dessen Färbemethode ich mir — wie oben gesagt — zu eigen gemacht habe, will jenen schmalen Lichthof sogar regelmässig vorgefunden haben.

Turban und Baer (l. c.[5]) dagegen haben diese Erscheinung nur „nicht gar selten" beobachtet, obwohl sie typische opsonische Versuche mit Tuberkelbazillen beschreiben.

Ein unerlässliches Kennzeichen der intrazellulären Lage scheint demnach der Hof nicht zu sein. —

Gleichfalls als eine nicht ausnahmslos, aber doch häufig auftretende Eigenschaft der in den Eiterkörperchen befindlichen Stäbchen wird deren geschädigte Form — Zersplitterung, Segmentierung — genannt, so wieder von Löwenstein[9]) und Turban und Baer (l. c.[5]), auch Pfeiffer und Adler (l. c.[4]).

Auch dieser Meinung kann ich nicht beipflichten. Waren bei mir die intrazellulären Stäbchen hin und wieder segmentiert, so waren es die extrazellulären auch; waren wieder diese unversehrt, so waren es die anderen desgleichen. — In dieser Hinsicht befinde ich mich in Übereinstimmung mit Allen (l. c.[2]).

Endlich begegnen wir bei Kronberger[10]) einer Mitteilung, die sich zunächst nur auf Milzbrandblut bezieht, sodann auch auf die Phagozyten im Phthisen-Auswurf ausgedehnt wird. Durch die phagozytäre Reaktion soll nämlich „der Kern stets in seiner normalen Form verändert", d. h. so gelagert sein, dass er einen möglichst geringen Raum einnimmt (schmaler, verzweigter Chromatinstreifen an der Peripherie ganz oder teilweise aus der Zelle vorgebuchtet).

---

[8]) E. Löwenstein, Über das Verhalten der Eiterzellen gegenüber den Tuberkelbazillen. Zeitschr. für Hygiene. 1906, Bd. 55. — Ferner [1]).

[9]) E. Löwenstein, Ein Beitrag zur Histologie des tuberkulösen Auswurfs. Zeitschr. für Tuberkulose. 1906. Bd. 10. H. 1.

[10]) H. Kronberger, Zur Opsoninreaktion: Methodisches und Beobachtungen. Zeitschr. für experiment. Pathol. u. Ther. 1911. Bd. 9. H. 1.

Allein, eine ähnliche Bemerkung vermisse ich bei unseren übrigen Autoren, einen ähnlichen Befund in meinen Präparaten.

Die aufgeführten Kennzeichen sind also keineswegs stets wahrnehmbar und schon aus diesem Grunde nicht befähigt, den Tuberkelbazillen im Auswurf den untrüglichen Stempel ihres intraleukozytären Sitzes aufzudrücken.

Somit wären wir einzig auf die optische Einstellung mittelst der Mikrometerschraube angewiesen! In der Tat sagt v. Baumgarten[11]) in seinem Lehrbuch S. 639 in einer Erklärung zur Abbildung eines Deckglastrockenpräparates von phthisischem Sputum:

„Wo bei oberflächlicher Betrachtung der Anschein einer ganz oder teilweise intrazellularen Lagerung entsteht, lässt sich bei genauer Einstellung stets feststellen, dass die Bazillen nicht in, sondern auf oder unter den Zellen liegen."

Ob indessen dieses Unterscheidungsmittel auch nur annähernd massgebend genannt werden darf — selbst mit Beherzigung des Rates, den Russow[12]) bei der Besprechung der Assmannschen Abhandlung gibt: auf rote Punkte (Tuberkelbazillen, Granula) tiefer einzustellen —, das ist uns noch nicht über jeden Zweifel erhaben.

Hiermit haben wir eine Schwierigkeit gestreift, die sich nicht erst bei der Untersuchung des Auswurfs auftut, sondern sogar bei eigentlichen opsonischen Versuchen nicht ganz ausgeschaltet ist. Es dürfte deshalb von Interesse sein, aus der bereits angeführten Abhandlung von Turban und Baer über den opsonischen Index bei Tuberkulose einige Sätze einzufügen:

S. 14. „Auch wirken die Leukozyten in dicken Lagen durch Oberflächenattraktion und wohl auch durch unregelmässige Gestaltung ihrer Oberfläche als Sammelpunkte für die Tuberkelbazillen der Umgebung, die sich in grösserer Zahl auf ihnen niederschlagen. Wir erhalten dann das typische Bild der Überlagerung, besonders bei Leukozytenkonglomeraten, welche sich bilden können, wenn der Tropfen vor dem Ausstreichen nicht nochmals genügend durchgemischt wurde, oder wenn durch Waschen nicht alle Gerinnungsstoffe entfernt wurden. Auch bei einzeln liegenden, nicht von roten Blutkörperchen eingeschlossenen Leukozyten finden wir bisweilen dieselbe Erscheinung."

S. 15. „Nicht gar selten kann man rings um den im Leukozyten eingeschlossenen Bazillenleib einen hellen Hof beobachten, der

11) P. v. Baumgarten, Lehrbuch der pathogenen Mikroorganismen. 1911.

12) K. E. Russow, Über eine neue Kontrastfärbung zur Darstellung intrazellulärer Tuberkelbazillen im Auswurf. Münch. med. Wochenschr. 1909. 18.

ziemlich scharf gegen das Hellblau des Protoplasma abgegrenzt ist. Es handelt sich hier vielleicht um die von Metschnikoff bei der Phagozytose beobachtete Vakuolenbildung, und in solchen Fällen kann kein Zweifel darüber bestehen, dass der Keim wirklich phagozytiert ist. Im übrigen gibt uns das optische Bild an sich keine Sicherheit, dass die anscheinend im Leukozyten liegenden Keime nicht etwa nur aufgelagert sind, aber wer nicht schon durch das Auffallende und Typische der Bilder — besonders beim Vorhandensein spärlicher Bazillen im Gesichtsfelde — überzeugt wird, dem muss die Genauigkeit der mit der Zählmethode erreichten Resultate den letzten Zweifel nehmen.“ —

Drängen sich solcherlei Betrachtungen schon bei Gelegenheit opsonischer Versuche auf, um wieviel mehr sind sie in unseren Sputum-Untersuchungen am Platze! Denn dort haben wir es nicht allein mit wohldefinierten Substanzen zu tun, sondern es liegt auch die Festsetzung des Mengenverhältnisses der Teile und deren Mischung in unserer Macht. Hier aber kommt noch ein in seiner Wirkung kaum berechenbarer Faktor hinzu, d. i. der von den entzündeten Luftwegen ausgeschiedene, mehr oder minder zähe Schleim, der Leukozyten und Tuberkelbazillen umschliesst.

Diesen Faktor wollen wir im nächsten Kapitel einer eingehenden Betrachtung unterziehen.

3. Die Bedeutung des Schleimes für das mikroskopische Sputumbild.

a) Verhalten des Schleims zu den Leukozyten.

Ein Leitsatz soll hier vorausgeschickt werden, der, so einleuchtend, ja fast selbstverständlich er ist, an die Spitze unserer weiteren Ausführungen gestellt zu werden verdient:

Von einem schleimigen Medium umgeben, muss sich jeder Leukozyt im Auswurf, den Gesetzen der Adhäsion gemäss, mit einer Schleimhülle versehen, die weder durch feinstes Ausstreichen noch durch Waschen entfernt werden kann.

Wie sehr der Schleim dank seiner zähen Beschaffenheit auf die Anordnung der Teile einwirkt, das kommt häufig schon in grobsinnlicher Weise an den Bazillen zum Ausdruck. So sieht man zuweilen Gesichtsfelder, in denen die Stäbchen in einem Schleimzug — entsprechend der Richtung des Ausstreichens — parallel wie Fische in einem Flusse gerichtet sind.

Überhaupt sind die Tuberkelbazillen, im Verhältnis zu ihrer winzigen Körpermasse, noch in weit höherem Grade der Umklamme-

rung seitens des Schleims unterworfen als die umfangreicheren Eiterkörperchen. Die letzten gelingt es gar nicht selten durch dünnes Ausstreichen oder vorhergehendes Mischen mit physiologischer Kochsalzlösung, wie ich es öfter getan habe, wenigstens dem Anschein nach, schön isoliert zur Darstellung zu bringen. Gegenüber den Bazillen ist ein solches Unternehmen so gut wie immer aussichtlos: stets erblickt man sie in ihrem, teils lockeren und zarteren, teils dichteren und gröberen, schleimigen Vehikel.

Der Bazillus ist hier eben nichts weiter als ein Mikropartikel (vgl. jedoch unten 3 c), während der Leukozyt sogar die Rolle eines Zentrums spielen kann.

So ordnet sich bisweilen, wohl zum Teil infolge der technischen Massnahmen, der Schleim konzentrisch um die Leukozyten in feinen blauen Punkten und Fäden an. (Vgl. Abbildung 1.)

In manchen Fällen verdichtet er sich um die Eiterkörperchen zu konzentrischen Ringen, die sich deutlich von ihrer Umgebung abheben (vgl. Abbildung 2); besonders dann, wenn sie sich zugleich von ihrem Zentrum etwas zurückgezogen haben, wie in Abbildung 3.

Die letztgenannte Abbildung ist auch im übrigen geeignet, auf die beim ersten Anblick wenig auffallenden Beziehungen zwischen dem schleimigen Element und den eingeschlossenen korpuskulären Substanzen ein Licht zu werfen. Bei schärferem Zusehen bemerkt man nämlich, dass die Isolierung der Leukozyten keineswegs so vollkommen ist, wie es anfangs scheinen möchte. Der links gelegene Leukozyt wenigstens lässt feine blaue Streifchen erkennen, die sich von seinem Rande zu dem konzentrischen Schleimring hinüberziehen. Ausser diesen Streifen sind sehr schwach blau gefärbte, feinste Schleier auf beiden Eiterkörperchen sichtbar, — Andeutungen der ihnen unvermeidlich anhaftenden Schleimhülle. Entsprechend unserem auf S. 6 aufgestellten Leitsatz ist auch auf den übrigen, nicht blaugetupften Teilen des Leukozytenkörpers und so auf allen Eiterkörperchen überhaupt, ein sehr zarter Schleimniederschlag vorauszusetzen, freilich von einem so überaus geringen Kaliber, dass ihm unsere Färbemethoden nicht zur mikroskopischen Sichtbarkeit verhelfen können.

Oder man müsste in der Farbe des Protoplasmas, wie sie uns in den Sputumpräparaten erscheint, einen Hinweis auf den Schleimmantel erblicken. Der Farbenton des Leukozytenleibes ist nämlich nicht ein reines Rot oder Rosa, sondern — vgl. auch Assmann (l. c.) — ein Graurosa. Dagegen hatte ich den Eindruck, dass bei opsonischen Untersuchungen mit gewaschenen Eiterkörperchen deren

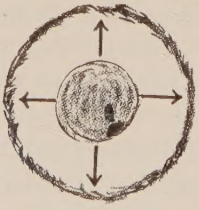
Protoplasma ein reineres Rot aufwies. Ich konnte mich daher des Gedankens nicht erwehren, dass die mehr verwaschene (grau-)rosa Farbe der Sputumleukozyten eine Folge der Überdeckung des roten Protoplasma-Grundes mit zartestem Schleim-Blau, betrachtet bei durchfallendem Lichte, sei. Nur an den Punkten, wo der Schleim sich auf dem Eiterkörperchen in etwas stärkerer Schicht niedergeschlagen hat, kommt er in der Form feiner blauer Tupfen oder Schleier zur Darstellung.

Eine Versinnlichung des oben Gesagten wird erzielt, wenn man auf eine kleine Stelle eines weissen Seidenpapiers eine sehr zarte Schicht roter Tinte aufträgt und sie, aber nur schwach andeutend, mit Blaustift überzieht. Bei auffallendem Licht unterscheidet man das Blau auf rotem Grund. Hält man aber das Blatt gegen das Fenster, prüft also bei durchfallendem Licht, so erscheint das Rot jetzt nicht einfach violett, sondern verwaschen, zuweilen mehr grau-rosa. Das Blau muss schon gröber aufgetragen werden, um als solches auch bei durchfallendem Licht zur Geltung zu kommen.

In diesem Zusammenhang sei auch auf Abbildung 4 verwiesen, wo die Farbe des Schleimes infolge des reichlich beigemischten Speichels übrigens einen mehr schmutzig-roten Beiton hat.

Endlich mag als letztes hierher gehöriges Beispiel die Abbildung 5 genannt werden.

Dieses Bild muss uns noch nach einer anderen Richtung aufmerksam machen. Der obere, etwas unregelmässig gestaltete Leukozyt zeigt wieder die Erscheinung der konzentrischen Schleimringbildung. Der Ring, der offenbar durch Retraktion des dem Leukozyten anhaftenden Schleims entstanden ist, trägt in seinem rechten Abschnitt einen Tuberkelbazillus. Nun bedenke man, dass die Retraktion des Schleims wahrscheinlich nicht nur von dem Rande, sondern auch von dem oberen Teil des Eiterkörperchens stattgefunden hat, ähnlich wie Regenwasser von dem Gipfel eines Felsens nach allen Seiten hin ab-



a

b

fliesst; dass der Vorgang sich also nicht wie in a, sondern wie in b abgespielt hat.

In diesem Falle hat der fragliche Bazillus möglicherweise von Anfang an dicht auf dem Eiterkörperchen gelegen und hätte auf solche Weise, wäre dies nicht durch die Abstreifung des Schleims und des darin verfangenen Stäbchens vereitelt worden, sehr leicht den Anschein eines intrazellulären Keimes erweckt.

Man wird einwenden, ein derartiger Irrtum konnte wohl unschwer vermieden werden, weil das Spielenlassen der Mikrometerschraube die Auflagerung als solche gar bald enthüllt hätte, — im Sinne der oben angeführten Bemerkung v. Baumgartens.

Die folgende Erörterung wird uns eines anderen belehren.

b) Bedeutung des Schleims für die Lagebeziehungen der Leukozyten und Tuberkelbazillen.

Zu dem Versuch, den ich jetzt mitteile, wurde der Auswurf eines Patienten benutzt, der an leichten katarrhalischen Lungenerscheinungen litt, bei sonst gutem Befinden, und in dessen Sputum trotz sorgfältigen und oft wiederholten Suchens niemals Tuberkelbazillen, obwohl stets zahlreiche Eiterkörperchen, gefunden wurden. Ein Tropfen dieses eitrigen Auswurfs wurde auf dem Objektträger mit 2 Ösen der Aufschwemmung einer Reinkultur von Tuberkelbazillen in Karbol (0,5%) — Kochsalz (0,85%) — Lösung tüchtig vermischt, dann mit einem anderen Objektträger ausgestrichen. Die Färbung wurde, wie immer, nach Assmanns Vorschrift ausgeführt. Was nach dem früher Gesagten nicht verwunderlich ist und auch von Löwenstein (l. c.[8]) beklagt wird, trat hier zutage: es war nicht möglich, Eiterkörperchen und Bazillen auch nur einigermassen gleichmässig untereinander zu verteilen; alsbald bemächtigte sich vielmehr der Schleim der Bakterien und hielt sie, in Haufen geballt, von einer näheren Berührung mit den Zellen ab. Nur ganz vereinzelt waren etwas freier liegende Leukozyten in enger Nachbarschaft der Bakterien anzutreffen. An solchen Stellen wurde hin und wieder — indessen nur nach langem Suchen und ungemein selten — ein Eiterkörperchen mit einem Stäbchen entdeckt, das seinem Anblick nach bei ausgiebigem Gebrauch der Mikrometerschraube als typisch intrazellulär anzusprechen war, — so sehr stimmten Zelle und Keim in Schärfe und Höhe miteinander überein. Um ein übriges zu tun, unterbreitete ich ein solches Gesichtsfeld den anderen Ärzten der Anstalt, die mehrere meiner übrigen, natürlichen, Präparate gleichfalls begutachtet hatten, ohne ihnen jedoch bei diesem Präparat vorher auch nur eine Anspielung auf den wahren Sachverhalt zu machen. Sie waren sich darüber einig, dass es sich um einen zweifelsfreien intrazellulären Sitz der Stäbchen handle. Das war um so weniger überraschend,

als einige dieser Bazillen sogar mit deutlichen Höfen ausgestattet waren.

Und doch war eine Phagozytose ausgeschlossen. Denn erstens war die Herstellung des Ausstriches das Werk weniger Sekunden, obendrein bei Zimmertemperatur ausgeführt. Sodann war die Konzentration der Karbolsäure im Verhältnis zu der geringen Flüssigkeitsmenge ziemlich stark, demnach einer Phagozytose an sich schon hinderlich. Endlich befanden sich die Leukozyten hinsichtlich ihrer Lebensfähigkeit in einem minderwertigen Zustand, zum Zeichen dessen manche schon ziemlich gequollen waren; ob dies die Folge natürlichen Absterbens oder der Beimischung der Karbolsäure oder die Wirkung irgend einer anderen Ursache gewesen ist, das bleibe dahingestellt.

Derselbe Versuch ist mit dem gleichen Ergebnis wiederholt worden.

Die Folgerungen aus diesen Versuchen ergänzen die obige Feststellung, dass im Auswurf die Leukozyten, mögen sie auch ganz isoliert erscheinen, mit einem hauchdünnen Schleimmantel umhüllt zu denken sind. Ebenso wie die Bazillen, einmal vom Schleim erfasst, hierin fest- und von den Leukozyten ferngehalten werden, ebenso können sie, hat einmal eine Berührung mit der Schleimhülle der Eiterkörperchen stattgefunden, sich in der innigsten Nähe der Zellenoberfläche anheften. Gleicherweise, haben sich aus irgend einer Ursache die Stäbchen dem Leukozyten-Körper dicht angelegt und schlägt sich hernach die Schleimhülle um das Ganze, so wird auf diese Art eine kaum trennbare Verbindung entstehen, der schwerlich eine der technischen Massnahmen, am wenigsten die des Ausstreichens, etwas anhaben kann.

Dass solche sich dicht dem Zellenleibe anschmiegenden Keime unter dem Mikroskop dem untersuchenden Auge eine Einlagerung vorspiegeln können, scheint mir nunmehr genugsam erhärtet — und braucht uns nicht zu überraschen. Um die verschiedenen Ebenen unterscheiden zu können, dazu müssen die Höhenunterschiede schon etwas grösser sein; jedenfalls genügt beispielsweise die Dicke einer Eiterzelle.

Deutlich genug lässt sich das an Abbildung 6 erläutern. Hier sieht man einen Leukozyten mit 4 Tuberkelbazillen von gleicher optischer Schärfe. Dem Leukozyten hängt ein schleimiger Schleier an, und ein zarter bläulicher Fortsatz dieses Schleiers schimmert durch die Zelle, 6a. Dreht man die Mikrometerschraube ein wenig nach rechts, wie auf 6b, so werden die Stäbchen nur wenig blasser, der Schleimfortsatz nimmt dagegen an Deutlichkeit und Länge zu.

Schraubt man noch weiter nach rechts — vgl. 6c —, so verblassen die Bazillen zusehends, während sich der Schleimstreifen in seiner ganzen Schärfe und Ausdehnung vordrängt.

Die Deutung ist einfach. Die Bazillen liegen auf oder in der Zelle; der Schleim liegt darunter und muss beim Rechtsdrehen der Mikrometerschraube in den Vordergrund treten, weil dabei die Brennpunktsebene der Immersionslinse in tiefere Schichten rückt.

c) Bedeutung des Schleims für die Hofbildung um die Bazillen.

Eine Erscheinung in dem geschilderten Fall künstlicher Vermischung von bazillenfreiem Auswurf mit Tuberkelbazillen harrt noch der Aufklärung: das Zustandekommen eines Hofes um ein scheinbar intrazelluläres, tatsächlich aber extrazelluläres Stäbchen. Nun, gerade weil der Bazillus nirgend anders als auf der Eiterzelle, d. h. in dem sie umkleidenden Schleim, seinen Sitz haben kann, eben deshalb kann der vermeintliche Hof nichts anderes als eine Lücke in der Schleimdecke sein.

Bisweilen glückt es, in diese Verhältnisse einen guten Einblick zu erhalten. So sah ich in einem natürlichen Präparat unter anderem einen Leukozyten mit einem anscheinend intrazellulären Tuberkelbazillus, der von einem schmalen, scharfen Hof umgeben war. Sehr aufmerksame Prüfung zeigte, dass sich über dasjenige Drittel der Zelle, in welchem der Bazillus lag, ein zarter bläulicher Schleier breitete und dass eine spaltenförmige Lücke in diesem Schleier den Keim beherbergte.

Eine ähnliche Beobachtung gibt Abbildung 3 wieder. Der Hof um den einen Bazillus des rechts gelegenen Leukozyten verdankt seine Entstehung einem feinen blauen Streifen, der sich um das Stäbchen herumschlingt. Nur ist hervorzuheben, dass die Zeichnung mit Absicht etwas übertrieben ist. In der Wirklichkeit fiel der Hof gleich anschaulich in die Augen, aber die Einzelheiten offenbarten sich erst der näheren Betrachtung.

Naturgemäss gelingt es in sehr vielen Fällen nicht, die Wahrheit so sinnfällig zu erweisen.

Wie man sich die Entstehung solcher hofförmiger Schleimlücken vorstellen soll, darüber könnten wir uns zurzeit höchstens in Vermutungen ergehen. Die Möglichkeit, dass hier eine Retraktion feinschichtigen Schleims von dem Stäbchen, als Folge der technischen Verrichtungen, vornehmlich des Fixierens eine Rolle spielen kann, will ich nicht leugnen. Einen ähnlichen Vorgang haben wir für die

Leukozyten beschrieben: dieselbe Abbildung 3 hat gezeigt, mit welch schönen Höfen sich auf diese Weise die Eiterzellen umgeben können. Und wie die Ringbildung in demselben Präparat um manche Leukozyten zu beobachten ist, um sehr viele wieder nicht, so verhält es sich auch mit den Bazillen: nicht selten ist in einem Eiterkörperchen von mehreren Tuberkelbazillen der eine mit einem Hof versehen, während er den andern fehlt.

Ist aber in dem Schleim die eigentliche Ursache für die Höfe zu suchen, dann sollte man sie nicht nur an den — wirklich oder scheinbar — intrazellulären Bazillen bemerken, sondern auch an vollständig extrazellulär, entfernt von den Leukozyten liegenden?! So ist es auch: mindestens so oft wie intraleukozytäre besitzen extraleukozytäre Keime jenen Lichthof. — Auffallend ist nur, dass man in manchen Präparaten solchen Höfen verhältnismässig häufig begegnet, während man sie in anderen wiederum gänzlich vermisst.

Übrigens scheinen festere Schleimpartikel zuweilen die Fähigkeit erlangen zu können, als Zentrum eines Hofes zu dienen. Man vergleiche Abbildung 7! Hier ist der Leukozytenleib mit zartem, mehr rötlich-violetten Schleim überzogen, der um die blauen — optisch durchaus als intrazellulär imponierenden — Schleimtupfen, desgleichen um die beiden Bazillen, zu konzentrischen Lücken auseinanderweicht. Dass es sich nicht etwa um Kokken handeln kann, lehrt schon die verschiedene und teilweise allzu beträchtliche Grösse der Partikel. Oder soll man hier an eine Schleim-Phagozytose denken? Eine solche Annahme hätte recht wenig für sich. Die Leukozyten müssten in diesem (und noch einem andern) Fall dann mit einer ganz ungewöhnlichen Fressbegierde ausgestattet gewesen sein, da sich dasselbe Bild in diesen Präparaten sehr häufig wiederholt; zudem mit einer Fressbegierde, die sich in einer auffallenden, jeder Erklärung spottenden Weise grade gegen den Schleim richtet, wogegen sie die Tuberkelbazillen meist verschmäht: von 100 Leukozyten enthalten nur 13 zusammen 15 Bazillen.

Bei dieser Darstellung sind allerdings an der scheinbar so sicheren intrazellulären Lage der beiden Stäbchen in der Abbildung einige Zweifel schwer zu unterdrücken.

4. Zusammenfassende Bemerkung über das mikroskopische Sputumbild.

Wir haben die Schwierigkeiten beschrieben, mit denen wir bei der Unterscheidung der intrazellulären von den nur aufgelagerten Tuberkelbazillen im Auswurf zu kämpfen haben.

Zur Ergänzung soll hier noch eines Präparates gedacht werden, in dem die Phagozytose anscheinend sehr ausgesprochen war, in dem sich aber auch die ausnahmsweise zahlreichen Lymphozyten scheinbar ausgiebig beteiligten. Ein gewiss höchst seltsamer Fall, berücksichtigt man, dass nach der allgemeinen Anschauung nur die mehrkernigen Eiterzellen die eigentlichen Fresszellen seien, vgl. u. a. Arloing et Gimbert[13]), Kronberger (l. c.[10]). Nur Wright and King[14]) vertreten den Standpunkt, dass die wichtigsten phagozytären Elemente in den Lymphozyten zu erblicken seien. — —

Indessen, trotz der Beweiskraft der in diesem Abschnitt zusammengetragenen Einzelheiten wollen wir nicht über das Ziel hinausgehen. Die Tatsache der Phagozytose gehört zu sehr zu den anerkannten Bausteinen der medizinischen Wissenschaft, als dass wir ihr Vorkommen im Auswurf ernstlich in Frage stellen dürften. Alles beigebrachte Material konnte nur die Fehlerquellen aufdecken, die mit Bezug auf die Phagozytose im Sputum die Entscheidung über Schein und Sein so sehr erschweren.

Nichtsdestoweniger habe ich die Untersuchungen nach der klinischen Seite hin ausgedehnt. Ungeachtet nach dem Ergebnis der mikroskopischen Vorarbeiten und im Hinblick auf die vorliegende — weiter unten besprochene — Literatur unsere Erwartungen nichts weniger als hochgespannt genannt werden dürfen, so ist doch eine Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen. Ergäbe sich nämlich aus der Gegenüberstellung des klinischen Verlaufes und des Grades der Phagozytose im Auswurf eine Gesetzmässigkeit, so wäre rückwirkend der Schluss berechtigt, dass wir die Fehlerquellen bei der Erkennung der intrazellulären Lagerung überschätzt haben. Wir hätten uns dann mit der Annahme zu bescheiden, dass diese Fehlerquellen, mögen sie auch hin und wieder das Urteil trüben, doch im ganzen die landläufige mikroskopische Erkennungsweise der Phagozytose im Sputum nicht zu erschüttern imstande sind.

Im folgenden werden deshalb, in Übereinstimmung mit der gewohnheitsgemässen Auffassung — ausser dass es gewichtige Gegengründe verbieten — als intrazellulär diejenigen Tuberkelbazillen betrachtet, die, nach der optischen Schärfe beurteilt, in den Zellen zu liegen scheinen.

---

13) F. Arloing et H. Gimbert, Variations du pouvoir chimiotactique en rapport avec la virulence du bacille tuberculeux. Comptes rendus de la Soc. de Biol. 1910. 15. Jan.

14) B. L. Wright and R. W. King, The cellular elements of the blood in tuberculosis. American Journal of the Medical Sciences. 1911. Vol. 141. Nr. 6.

II. Die intrazelluläre Lage der Tuberkelbazillen in ihrer prognostischen Bewertung.

1. Die Ansichten der Autoren.

Es gilt die Entscheidung der Frage, ob das Vorkommen oder das Fehlen der Phagozytose im Auswurf einen bestimmten Schluss auf den weiteren Verlauf der Lungenschwindsucht zulässt. Der wertvollere, doch zugleich mühseligere Weg ist der, eine Anzahl von Patienten über einen längeren Zeitraum klinisch zu beobachten und der Entwickelung der einzelnen Fälle die am Anfang (vielleicht auch späterhin mehrere Male) beobachtete Phagozytose gegenüberzustellen. Aus begreiflichen Gründen haben die meisten Autoren ein einfacheres Verfahren gewählt: sie bestimmen den Grad der Phagozytose im Auswurf mehrerer Kranken, über deren Prognose sie in dem Lungenbefund, soweit angängig, Aufschluss suchen. Aus dem Vergleich wird eine Regel gebildet. Die meist unausgesprochene Schlussfolgerung will dann besagen, dass in jedem Fall, auch wo die physikalischen Untersuchungsmethoden der Lungen in prognostischer Hinsicht gänzlich im Stiche lassen, die Stärke der Phagozytose von vornherein die Voraussage in einer bestimmten Richtung (günstig oder ungünstig) festlegt.

Die eine Klasse der Autoren entscheidet sich nun dahin, dass die Beobachtung mit Bezug auf die intrazelluläre Lage der Schwindsuchtserreger überhaupt keine prognostische Auslegung ermöglicht. Die andere Klasse, welche diese Möglichkeit bejaht, huldigt zugleich der Ansicht, dass die Phagozytose im Auswurf in günstigem Sinne zu deuten sei.

a) Die Anhänger einer prognostischen Bewertung der Phagozytose.

Will Löwenstein — der sich am eingehendsten und als erster mit dem vorliegenden Gegenstand beschäftigt hat — zwar aus der intrazellulären Lagerung der Schwindsuchtserreger im Auswurf gewisse prognostische Schlüsse ziehen, so sieht er doch keineswegs in der Phagozytose eine Abtötung der Bazillen durch die Eiterzellen. Zu einer solchen Auffassung bestimmt ihn auch nicht der Ausfall seiner Tierversuche, die er in Verfolg Wrightscher Ideen angestellt hat (l. c.[8]). Überhaupt glaubt er nicht, dass die Phagozytose im wesentlichen zur Unschädlichmachung der Tuberkelbazillen

beitrage oder sonstwie die Hauptrolle der Eiterzelle sei[15]). Sondern ihre Bedeutung liegt nach der Ansicht dieses Autors vorzüglich in der Abgrenzung, Einschmelzung und schliesslichen Entfernung des degenerierten Tuberkels (l. c.[8]) und[15]). Dagegen hängt — so glaubt Löwenstein — die intrazelluläre Lagerung sicher mit immunisatorischen Vorgängen zusammen, sei es als Folge der „Resorptionsvorgänge von tuberkelbazillenhaltigem Material im Organismus" (l. c.[1]) von den Herden aus oder infolge künstlicher Immunisierung, d. h. durch spezifische Behandlung (Alt-Tuberkulin oder B. E.) (l. c.[9]).

So kommt der Verfasser zu dem Schluss, dass die Phagozytose im Auswurf, überhaupt im Krankheitsherd „für den Verlauf der Infektion höchstens eine symptomatische Bedeutung gewinnen kann" (l. c.[15]).

Was nun diese „symptomatische Bedeutung" anbetrifft, so hält Löwenstein dauernd daran fest, dass die Phagozytose am häufigsten im Auswurf lange spezifisch behandelter Patienten anzutreffen sei. Sieht man von der spezifischen Behandlung ab, so hebt er Zeitschr. f. Hyg. 1906 (l. c.[8]) die Fälle hervor, deren Tuberkulose in Ausheilung begriffen schien. Anders klingt es aber, wenn er Zeitschr. f. Tuberkulose 1906 (l. c.[9]) die Phagozytose vor allem in ausgesprochen chronischen Fällen findet, oft aber auch bei hoffnungslosen Prozessen, in denen der Organismus den Kampf versucht habe; im ganzen in etwa 10% aller Fälle. So auch Deutsche med. Wochenschr. 1907 (l. c.[1]).

Ähnlich spricht sich Kohls (l. c.[3]) aus: „Im Endstadium und bei ausgesprochen chronischem Verlauf mit Heilungstendenz"; er erwähnt auch die spezifische Behandlung.

Viel weiter geht Buchanan[16]), in dessen Fällen von akuter Lungentuberkulose die Phagozytose im Sputum allgemein war, desgleichen in chronischen Fällen nach der Tuberkulinbehandlung.

Indessen steht dieser Autor mit seiner Ansicht vereinzelt da. Selbst Goggia ist von ihr weit entfernt, obwohl er sich entschiedener als Löwenstein äussert. Für Goggia[17]) — aus der Schule Maraglianos — sind die Leukozyten der Hauptfaktor im Kampf

15) E. Löwenstein, Über das Verhalten der Eiterzellen verschiedener Herkunft gegenüber den Tuberkelbazillen. Zeitschr. für Immunitätsforsch. 1909. Bd. 3. H. 4.

16) R. J. M. Buchanan, Liverpool Medical Institution, Meeting on 3. May 1906. — Referiert Lancet, 12. May 1906. S. 1324.

17) C. P. Goggia, Tuberculosi e Fagocitosi, Influenza dei veleni tubercolari, dell' antitossina e degli anticorpi bacillari sull' attività fagocitaria dei leucociti nei focolai di tubercolosi sperimentale. Annali dell' Istituto Maragliano. Giugno 1908.

gegen die Tuberkelbazillen, gemäss der Theorie Metschnikoffs. Werden also ausserhalb der Eiterzellen die Schwindsuchtserreger im Auswurf angetroffen, so ist das der Ausdruck für ihre ungehemmte verderbliche Wirksamkeit; es handelt sich dann um „toxämische" Fälle, d. h. um solche Erkrankungen, die trotz verhältnismässig geringer Lungenzerstörungen mit Fieber, Schweiss, Abmagerung und anderen geläufigen Begleiterscheinungen der Lungenschwindsucht einhergehen. In den günstig verlaufenden Fällen hingegen sind die Bazillen in grosser Zahl von den Fresszellen aufgenommen. — Dem mit dieser Anschauung eigentlich schwer vereinbaren Befund der Phagozytose in vorgerückten Stadien der Phthise gibt Goggia die Deutung, hier sei „gegenüber der Infektion durch die pyogenen Bakterien die bazilläre Infektion in zweite Linie gerückt".

Es soll hier aber nicht verschwiegen bleiben, dass Forscher wie Schröder und Mennes[18]) der sogenannten Mischinfektion keine grosse Bedeutung für den Verlauf der Lungentuberkulose beimessen, eine Ansicht, die in jüngerer Zeit Kögel[19]) durch eine Reihe von Untersuchungen gestützt hat.

Auch die Behandlung mit „Bakteriolysin", und zwar nicht allein die subkutane, sondern ebenso die endopulmonale, soll nach Goggia die Aufnahme der Tuberkelbazillen durch die Eiterzellen begünstigen und in den Sputumpräparaten erkennen lassen.

Desgleichen führt die spezifische Behandlung nach Morland[20]) zu einer Phagozytose im Auswurf während der positiven Phase.

Wir haben S. 15 gesehen, dass die Ansichten Löwensteins im Verlaufe seiner Arbeiten eine nicht unerhebliche Wandlung, und zwar in einschränkendem Sinne, erfahren haben. Diese Wandlung ist in Zeitschr. f. Immun. 1909 (l. c.[15]) als vollzogen zu betrachten, wenn er an dieser Stelle für das Auftreten der Phagozytose im Sputum in erster Linie Fälle mit lange bestehenden ulzerösen Prozessen (Kavernen) hervorhebt, — nicht ohne zu betonen, dass die freiliegenden Bazillen unendlich zahlreicher sind als die von den Zellen gefressenen, und dass die letzten kaum den millionsten Teil der Gesamtheit betragen.

---

18) G. Schröder und F. Mennes, Chronische Mischinfektionen. — In G. Schröder und F. Blumenfeld, Handbuch der Therapie der chronischen Lungenschwindsucht. Leipzig 1904.

19) H. Kögel, Über die Frage der chronischen Mischinfektion bei Lungentuberkulose. Deutsche med. Wochenschr. 1911. 45.

20) E. C. Morland, Über die klinische Bedeutung der Opsonine. Inaug.-Dissert. Bern 1908.

Nun sind die Arbeiten sowohl derer, die Löwenstein in ihrem Sinne erwähnen, wie die Arbeiten derer, die ihm widersprechen, früher als seine letzte Veröffentlichung (1909) über diesen Gegenstand erschienen. So kommt es, dass er in Wirklichkeit den Gegnern viel näher steht als denjenigen, die mit ihm übereinzustimmen wähnen, indem sie die intrazelluläre Lage der Bazillen für ein günstiges Zeichen halten.

b) Die Gegner einer prognostischen Bewertung der Phagozytose.

Es ist somit begreiflich, dass Assmann (l. c.[7]), ein Schüler Löwensteins, — wie dieser in einigen seiner Schriften — der Phagozytose im Auswurf bei langem Bestehen der Krankheit, chronischem Verlauf, hochdosiger spezifischer Therapie begegnet, also dort, wo schon Immunitätsvorgänge zu verzeichnen seien, und dass er dessenungeachtet dem intrazellulären Sitze der Schwindsuchtserreger jede prognostische Bedeutung vorläufig abspricht.

Turban und Baer (l. c.[5]) haben bei spezifischer Behandlung die Phagozytose häufiger im Auswurf gesehen als bei Unbehandelten, sie können aber im übrigen, wie sie sagen, die weitgehenden prognostischen Schlüsse Löwensteins nicht anerkennen.

Es ist oben Buchanan (l. c.[16]) erwähnt worden; er vermisst die Phagozytose bei chronischem Verlauf, ausser nach spezifischer Behandlung.

Eine sehr gründliche, bereits genannte Untersuchung über unseren Gegenstand hat Allen (l. c.[2]) geliefert. Der Verfasser hat unter Innehaltung wichtiger Vorsichtsmassregeln eine grosse Zahl von Patienten während eines langen Zeitraums beobachtet und den Krankheitsverlauf mit dem jeweiligen Sputumbild verglichen. Werden die gebesserten Fälle den nicht gebesserten gegenübergestellt, so bietet die Häufigkeit oder das Fehlen der Phagozytose keinen Anhalt zu irgend einem bindenden Schluss. Ja, in dem Auswurf der mit verschiedenen Arten spezifischer Mittel geimpften Kranken ist die intrazelluläre Lage der Schwindsuchtserreger sogar viel seltener und weniger beständig bemerkt worden als in dem Auswurf nicht spezifisch behandelter Patienten.

Ähnlich haben Pfeiffer und Adler (l. c.[4]) nach Behandlung mit Anti-Tuberkulose-Serum Marmorek hauptsächlich dort Phagozytose zu Gesicht bekommen, wo der Erfolg ausgeblieben ist. Ferner stellten sie intrazelluläre Lagerung der Tuberkelbazillen fest „vorwiegend bei fortgeschrittenen Lungenprozessen mit Ka-

vernenbildung und reichlichen Tuberkelbazillen ohne Rücksicht auf die Verlaufsart".

Zum Schluss mag mehr der Vollständigkeit halber hier die Mitteilung von Arloing et Gimbert (l. c.[13]) ihren Platz finden, nach deren Untersuchungsergebnissen für die Leukozyten das chemotaktische Anziehungsvermögen um so grösser sein soll, je geringer deren Virulenz. Nach dieser Feststellung, unter dem Gesichtspunkt unseres Themas betrachtet, müsste also eine Phagozytose im Auswurf von günstiger Vorbedeutung sein. Indessen erscheint mir die Versuchsreihe der Verfasser zu klein, um weitergehende Schlüsse zu gestatten.

2. Die eigenen Beobachtungen.

a) Spezielle Technik und phagozytärer Index.

Das Sputum wurde 1—2 Stunden nach dem Auswerfen verarbeitet. Es wurde dann eine Öse des Auswurfs mit zwei Objektträgern ausgezogen, zuweilen vorher mit 0,6—0,85% Kochsalzlösung gemengt. Die Vermischung mit Kochsalzlösung sollte zur Verdünnung des Schleims, damit zur besseren Isolierung der Eiterkörperchen und zur Erzielung klarerer Bilder dienen. Ein bedeutender Nutzen wurde indessen oftmals nicht erreicht. In dieser Hinsicht hatte auch die Art der Fixierung, ob mit der Flamme oder Methylalkohol (3/4 Minuten), keinen Einfluss.

Die Färbung geschah — wie oben bemerkt — nach der Vorschrift Assmanns (l. c.) in folgender Weise.

a) Sicher lufttrocken; 3mal durch die Flamme; ca. 1 Minute heisses Karbolfuchsin; 5% Schwefelsäure; Alcohol absol., bis makroskopisch völlig entfärbt.

b) Sorgfältiges Abspülen im Wasserstrahl, mindestens 1/2 Minute; trocknen mit Fliesspapier.

c) Vollständig trocken; in sauberer Petrischale mit 40 Tropfen Jennerscher Farblösung (Grübler-Leipzig) bedecken, die nicht über den Rand des Objektträgers laufen soll; 5 Min.

d) Das Ganze im Schälchen mit 20 ccm Aqu. dest. + 5 Tropfen 0,1% Kalicarbon. übergiessen, umschütteln bis zur Entstehung einer gleichmässig hellvioletten Färbung; 3 Min.

e) Herausnehmen; kurz mit Aqu. dest. abspülen; vorsichtig mit Fliesspapier trocknen.

Ölimmersion.

Bei der Untersuchung wurden im allgemeinen die mit dichten Schleimmassen bedeckten Stellen des mikroskopischen Präparates ausgeschaltet.

Was nun die Aufstellung eines sogenannten phagozytären Index anbetrifft, so leuchtet ein, dass dieser Ausdruck für die Ermittelung des Phagozytose-Grades im Auswurf eigentlich nicht angebracht ist. Das rein arithmetische Verfahren mag für den Zweck der üblichen opsonischen Bestimmungen geeignet sein. Hier aber, wo wir es — wie oben ausgeführt — mit ziemlich verwickelten und unregelmässigen Verhältnissen zu tun haben, kommt nur eine mehr abstufende Methode in Frage.

Aus diesem Grunde habe ich auch nicht die allzu starre Form Allens (l. c.) gewählt. Allen nennt die Phagozytose schwach, wenn bis etwa 10% aller Tuberkelbazillen intrazellulär liegen; mässig = 10—40%; stark = 40—65%.

Liegt jedoch beim Vorhandensein unzählbarer Mengen von Tuberkelbazillen zwar nur deren millionster Teil intrazellulär, sind aber dennoch fast alle Eiterkörperchen mit Bazillen überladen, so sollte man glauben, dass hierin eine bedeutende und nicht eine „schwache" Leistung der Leukozyten zu erblicken sei; dies um so mehr, sofern man (wie Löwenstein) in der Sputumphagozytose nicht die Unschädlichmachung der Schwindsuchtserreger, sondern nur das Zeichen für die allgemeine Immunitätsenergie des Körpers sieht.

Deshalb habe ich den folgenden Weg vorgezogen. Stets wurde ein grosser Teil des ganzen Präparates durchmustert und mehrere Hunderte von Eiterzellen und Tuberkelbazillen überblickt. Waren nur wenig oder mässig viele Bazillen vorhanden, d. h. in einem Gesichtsfeld 0—15 Keime oder in jedem Gesichtsfeld einige, aber nicht mehr als 10, so richtete ich mich nach der Anzahl der intrazellulären Bazillen. Stieg die Zahl der Tuberkelbazillen höher, so war die Menge der an der Phagozytose teilnehmenden Leukozyten der Ausgangspunkt der Berechnung. Auf diese Weise gewinnt man in jedem Fall eine Anschauung von den wirklichen oder vermeintlichen Abwehrbestrebungen des Organismus.

Für die Stärke der Phagozytose entstanden so die Bezeichnungen: 0 — sehr schwach — schwach — mässig — stark — sehr stark.

b) Das Ergebnis.

In der grossen Tabelle ist alles Wissenswerte verzeichnet. Wie man sieht, sind 81, zum grossen Teil recht schwere, Fälle in den Bereich der Untersuchung gezogen. Davon konnte in 60 Fällen (in der Tabelle die Nummer in Fettdruck) das weitere Schicksal der Kranken im Herbst 1913 erkundet werden, also 2 Jahre nach Anfertigung der Sputumpräparate, und nur diese zuletzt festgestellte

Klinische

Fall	Vorwieg. fibrös	Vorwieg. infiltrier.	Fibrös-destruier.	Infiltr.-destruier.	Akute Form	Katarrh. Form	Fieber
1		+					ja
2			+				„
3			+				„
4		+ (Käs.Pneum.)					„
5		+					„
6		+					„
7		+					„
8	+						nein
9			+				ja
10				+			„
11				+			„
12				+			„
13			+				„
14		+					nein
15		+					ja
16				+			„
17			+				„
18		+					nein
19			+				ja
20				+			„
21				+			„
22				+			„
23				+			ja (zykl.)
24			+				ja
25				+			„
26			+				„
27				+			„
28				+			ja
29						+	nein
30				+			ja
31			+				„
32	+						„
33		+					„
34				+			„
35			+				ja (zykl.-interm.)
36				+			ja
37				+			„

Form.

Komplikationen	Prognose	Phagozytose
—	gut	stark — schwach — mässig
Debilitas cordis	Exitus	0 stark
—	„	0 schwach
Anaemia gr. — Darm?	„	stark
—	„	mässig
Larynx?	zweifelhaft	0 schwach
Otitis media. — Gastro-enteroptose. — Hystero-Neurasthenie	Exitus	0 0
—	gut	schwach
Pleuraschwarte. — Debilit. cordis. — Anämie	gut	schwach 0
Larynx-Tbc.	zweifelhaft	schwach—schwach
Abgesacktes Empyem	Exitus	schwach 0
Pleuritis exsudat.	zweifelhaft	schwach
Künstl. Pneumothorax.-Exsudat.	„	0 0
—	„	0
Anämie	schlecht	schwach—schwach
Künstl. Pneumothorax. — Anämie. — Neurasthenie	„	0 0
Larynx-Tbc.	Exitus	0 0
—	gut	schwach
Darm-Tbc. — Anämie	Exitus	mässig 0
Larynx-Tbc.	„	stark
Künstl. Pneumothorax	schlecht	0
Fussgelenk-Tbc. — Darm-Tbc. — Analfistel	„	schwach—schwach
Larynx-Tbc.	Exitus	stark — mässig — schwach
Myokarditis. — Kachexie. — Anämie	„	sehr stark — stark
Larynx-Tbc. — Darm?	„	stark 0
Larynx-Tbc. — Extrapleurale Thorakoplastik	„	0 0
Chron. Darmkatarrh	„	sehr stark
Künstl. Pneumothorax. — Anaemia gr.	zweifelhaft	0
Ozäna	„	stark
Darmatonie. — Hystero-Neurasth.	„	0
Larynx-Tbc. — Anämie	Exitus	0
Debilitas cordis. — Anämie	zweifelhaft	stark
Purpura haemorrh.	„	0
Otitis media	„	mässig
Pleuraschwarte	gut	0
—	zweifelhaft	0
Syphilis (Salvarsan)	Exitus (Suicid)	0

Fall	Vorwieg. fibrös.	Vorwieg. infiltr.	Fibrös-destruier.	Inf. destruier.	Akute Form	Katarrh. Form	Fieber
38			+				ja
39				+			,,
40				+			,,
41			+				,,
42						+	,,
43			+				,,
44				+			ja (zykl.-interm.)
45				+ post trauma			ja
46				+			,,
47			+				,,
48			+				,,
49			+				,,
50					+		,,
51				+			,,
52		+					,,
53	+						,,
54						+	,,
55		+					,,
56		+					,,
57			+				,,
58				+			,,
59		+					,,
60		+					,,
61				+			,,
62	+						,,
63	+						nein
64				+			,,
65	+						ja
66			+				,,
67		+					,,
68			+			+	nein
69							ja
70			+				nein
71			+				ja
72		+					nein
73				+			ja
74				+			,,
75			+				nein
76	+						,,
77				+			ja
78				+			,,
79				+			,,
80				+			,,
81		+					,,

Komplikationen	Prognose	Phagozytose
Hysterie	zweifelhaft	0
Hysterie	„	0
Larynx-Tbc.	Exitus	schwach—schwach
Larynx-Tbc.	zweifelhaft	schwach
Salpingit. Tbc.	zweifelhaft (Wochenbett-Tbc.)	0
Pleura-Exsudat. — Anämie	Exitus	mässig
Anämie	zweifelhaft	mässig
Anämie	Exitus	stark
Darm-Tbc.	„	0
Larynx-Tbc. — Tbc. septi nasi. — Lupus	gut	0
Larynx-Tbc., geheilt	zweifelhaft	0
—	„	0
Larynx-Tbc.? — Otitis media	Exitus	mässig
Pleuritis exsudat.	zweifelhaft	mässig
—	Exitus	0
—	gut	0
Hysterie	Exitus	0
Larynx-Tbc. — Diabetes	zweifelhaft	0
—	Exitus	0
—	zweifelhaft	0
Nephritis	Exitus	sehr schwach
Larynx-Tbc.	zweifelhaft	schwach
—	„	0
—	gut	schwach
—	zweifelhaft	schwach
Knochen-Tbc.	Exitus	0
Debilitas cordis	„	0
—	gut	schwach
Latente Syphilis. — Atonia ventric. Anämie	Exitus	sehr schwach
—	gut	schwach
—	gut	stark
Asthma bronchiale	zweifelhaft	0
Otitis media	gut	0
—	zweifelhaft	schwach
—	zweifelhaft	0
Larynx-Tbc. — Darm-Tbc. — Anämie	Exitus	mässig
Pleuraschwarten	zweifelhaft	0
Larynx-Tbc.	gut	0
Neurasthenie	gut	0
—	gut	0
Arthritis urica	Exitus	0
—	gut	0
—	gut	0
Künstl. Pneumothorax. — Neurasth.	schlecht	schwach

Prognose (oder der Tod) ist in der Tabelle vermerkt. Von den übrigen 21 Patienten bezieht sich die auf die physikalische Untersuchung gestützte Prognose auf den Herbst 1911 und war bei 16 zweifelhaft, bei 3 gut und bei 2 Fällen schlecht.

Von 61 Kranken wurde der Auswurf einmal untersucht, von 18 je zwei- und von 2 je dreimal. Der Zeitabschnitt zwischen den wiederholten Untersuchungen betrug durchschnittlich etwa 4 Wochen.

Vergleicht man den Phagozytosegrad der 20 mehr als einmal untersuchten Sputa, so ist er im allgemeinen ziemlich beständig. Grössere Schwankungen zeigen 5 Fälle. Für diese wird weiterhin eine Durchschnittsbezeichnung der Phagozytose-Stärke gewählt.

Die folgende Übersichtstabelle fasst das Gesamtergebnis nochmals zusammen.

Prognose (oder Tod)	Phagozytose			
	0-schwach	mässig	stark	sehr stark
Exitus	18	7	3	2
schlecht	5	—	—	—
zweifelhaft	24	3	2	—
gut	15	1	1	—

Von den insgesamt 81 Fällen weisen also 8 eine starke bzw. sehr starke Phagozytose auf, d. h. knapp 10 Prozent. Hiervon entfallen 5 auf die 30 späterhin gestorbenen Kranken, 2 auf die 29 mit zweifelhafter und 1 auf die 17 mit guter Voraussage. Die 5 Fälle mit schlechter Heilungsaussicht hatten es zu gar keiner oder nur zu einer schwachen Phagozytose gebracht.

Die Sputa mit ausgesprochener Phagozytose waren meist reich an Tuberkelbazillen (so auch bei Pfeiffer und Adler, l. c.) und Eiterkörperchen. Doch konnte, allerdings seltener, auch im Auswurf mit wenig Stäbchen und Leukozyten die intrazelluläre Lage der Bazillen, und zwar im verhältnismässig gleichen Umfang, beobachtet werden.

Den Einfluss der spezifischen Behandlung auf die Phagozytose im Auswurf habe ich nicht geprüft, weil die Behandlung mit der von uns angewandten, „sensibilisierten Bazillen-Emulsion“ mir noch nicht weit genug getrieben zu sein schien, um eine merkbare Wirkung zu entfalten.

Zusammenfassend müssen wir als das Ergebnis unserer Untersuchungen den Satz hinnehmen: Die intrazelluläre Lage der Tuberkelbazillen im Auswurf lässt keinen Schluss auf den Verlauf der Lungenschwindsucht zu.

Anhangsweise seien über die Form der Leukozyten und Tuberkelbazillen im Auswurf hinsichtlich prognostischer und diagnostischer Schlüsse folgende Bemerkungen angeknüpft. Goggia[17]) erblickt in der „nekrobiotischen" Form der Bazillen (granulierte, kleine, lange usw. Stäbchen) ein günstiges Zeichen; ebenso wie er — nach einem freundlichst übersandten Autoreferat[21]) — in der Folge der Behandlung mit bakteriolytischem (antibazillärem) Serum diesen Formen im Auswurf begegnet. Ähnlich deuten nach Sciallero und Marzagalli[22]) säurefeste Granula und granulierte Stäbchen auf einen involutiven und langsamen Verlauf. Im Gegensatz hierzu muss ich Allen[2]) zustimmen, dass weder Parallellagerung noch Wechsel in der Färbungsintensität oder Schädigung der Form prognostisch zu verwerten sind.

Endlich sei noch einer Äusserung Wolff-Eisners[23]) gedacht, welcher meint, dass bei beginnender und fortgeschrittener Lungentuberkulose Lymphozyten im Auswurf gehäuft vorkommen.

Indessen, nach meinen Präparaten zu beurteilen, muss man Eisen und Hatzfeld[6]) recht geben, wenn sie behaupten, dass Lymphozyten im Auswurf der Schwindsüchtigen nur selten und in geringer Menge vorkommen.

---

21) C. P. Goggia, Annali dell' Istituto Maragliano. 1906.

22) M. Sciallero e Marzagalli, Sul valore diagnostico della presenza di granuli acido resistenti nell' espettorato. Estratto da Bolletino della R. Academia Medica di Genova. Anno XXIII. Nr. 4. 1908.

23) A. Wolff-Eisner, Die zytodiagnostische Untersuchung des Sputums als Mittel zur Frühdiagnose der Lungentuberkulose. Verein für innere Medizin. Berlin. 4. XI. 1907.

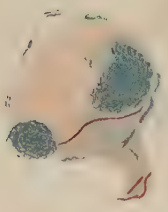


Fig. 1.

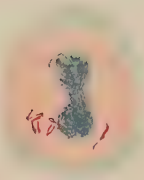
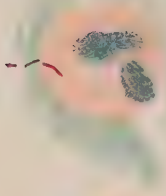
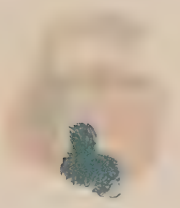


Fig. 4.





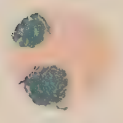


Fig. 2.

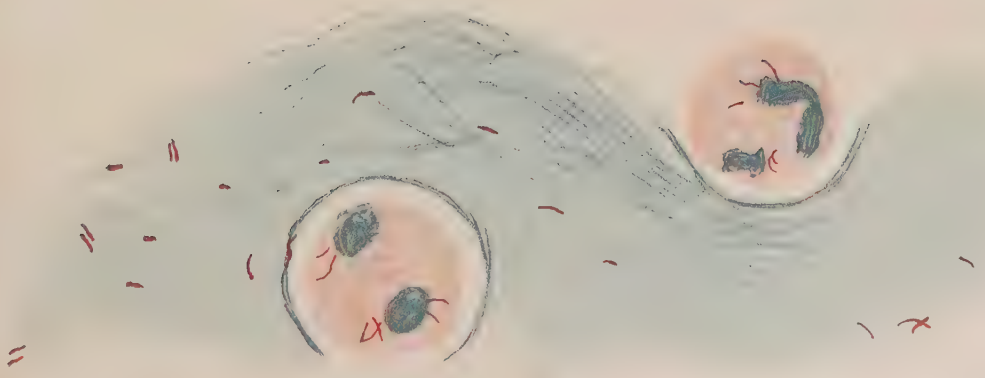


Fig. 3.

Cohn, Über die Bedeutung der intrazellulären Lage der Tuberkelbazillen im Auswurf.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.

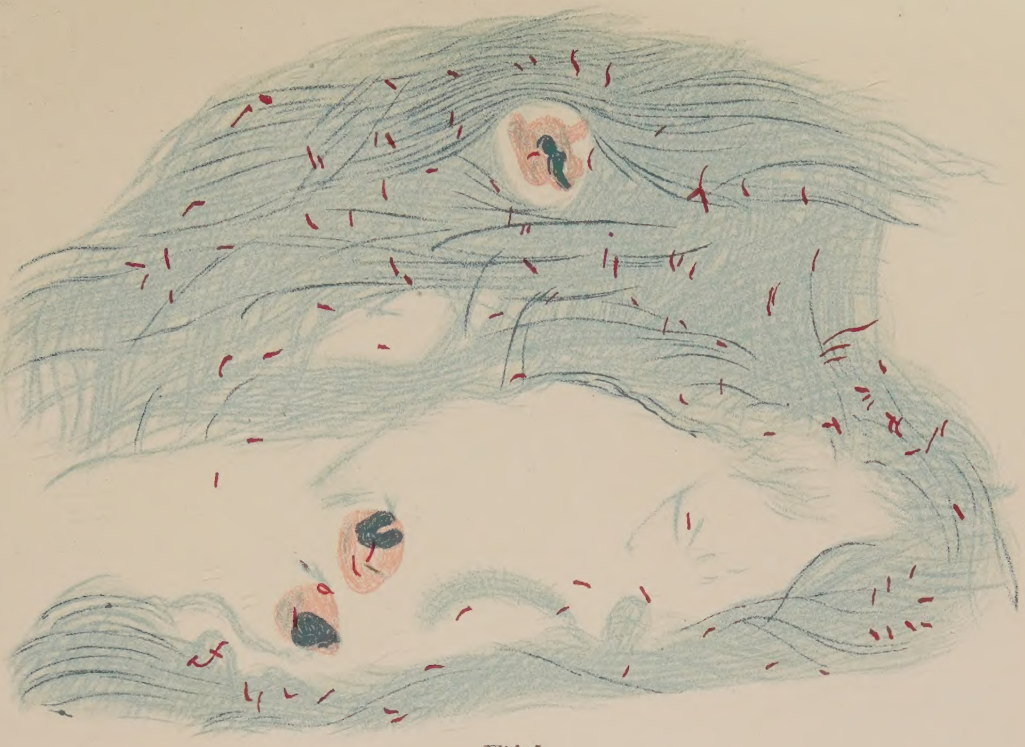


Fig. 5.

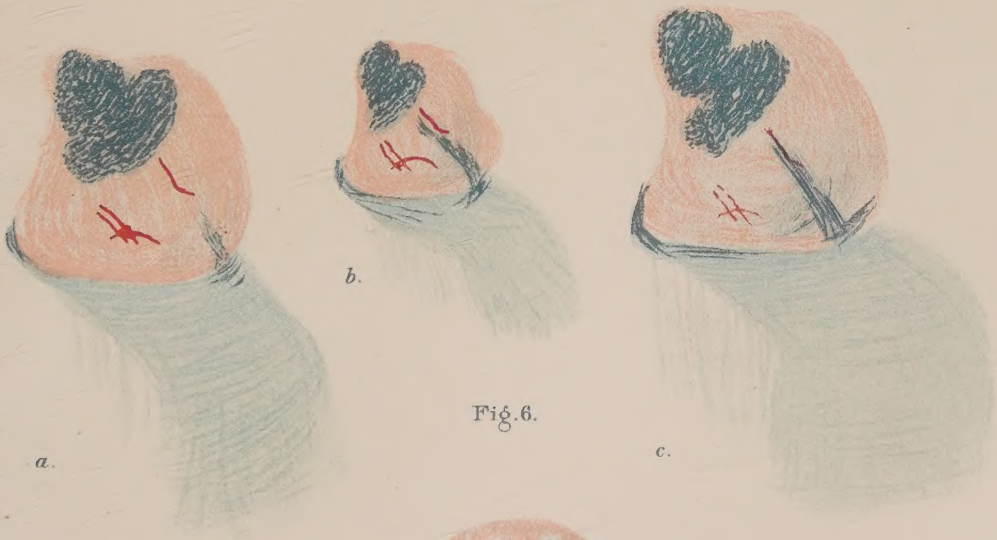


Fig. 6.

Fig. 7.

Cohn, Über die Bedeutung der intrazellulären Lage der Tuberkelbazillen im Auswurf.

Verlag von Curt Kabitzsch, Kgl. Univ.-Verlagsbuchhändler, Würzburg.

Lebenslauf.

Ich, Max Cohn, bin am 19. Februar 1881 in Berlin geboren und besuchte hierselbst das Königstädtische Gymnasium, das ich im Jahre 1900 absolvierte. Ich studierte zunächst Philosophie und Geschichte auf der Universität Giessen, dann Medizin in Berlin. Hier hörte ich die Vorlesungen der Herren Professoren: Waldeyer, Hertwig, Engelmann, Gabriel, Senator, Hildebrand, Orth, v. Bergmann, Olshausen, Bumm, Lesser, Passow, Greef, Ziehen, Heubner, Rubner. — Am 21. Juni 1911 bestand ich die ärztliche Prüfung und erhielt nach dem praktischen Jahr am 23. Juni 1912 die Approbation als Arzt.